



TITLE:

表在性膀胱腫瘍に対するBCG膀胱内注入療法の再発予防効果に関する検討

AUTHOR(S):

山田, 泰之; 和志田, 裕人; 戸澤, 啓一; 本間, 秀樹; 姜, 琪鎬

CITATION:

山田, 泰之 ...[et al]. 表在性膀胱腫瘍に対するBCG膀胱内注入療法の再発予防効果に関する検討. 泌尿器科紀要 1994, 40(7): 575-579

ISSUE DATE:

1994-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115314>

RIGHT:

表在性膀胱腫瘍に対するBCG膀胱内注入療法の 再発予防効果に関する検討

安城更生病院泌尿器科（部長：和志田裕人）

山田 泰之，和志田裕人，戸澤 啓一

本間 秀樹，姜 琪鎬

INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN THERAPY FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Yasuyuki Yamada, Hiroto Washida, Keiichi Tozawa,
Hideki Honma and Kiho Kang

From the Department of Urology, Anjo Kousei Hospital

Intracavitary instillation of Tokyo 172 strain Bacillus Calmette-Guerin was performed on 39 patients with superficial bladder cancer after contact Nd: YAG laser irradiation for tumors. The BCG group received intravesical instillation of 80 mg BCG at two week intervals for 6 months.

Recurrence occurred in 7 of the 39 patients. In the 7 recurrent cases instillation of BCG had been discontinued after 2~7 instillations due to bladder irritation, with recurrence seen 6~27 months later. The non-recurrence rate in the group (27 cases) instilled BCG more than seven times was 94.0%. The non-recurrence rate in this group was significantly higher than that in the group (12 cases) with less than six BCG instillations. The non-recurrence rate in the group (26 cases) without BCG therapy was not significantly different from that in the group (12 cases) with less than six BCG instillations.

Our findings suggested that frequent (more than seven times) instillation of BCG increased the non-recurrence rate, and that less than six BCG instillations is not significantly effective for preventing the recurrence of superficial bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 40: 575-579, 1994)

Key words: Intracavitary instillation of BCG, Superficial bladder cancer, Prophylactic effect

緒 言

BCG 膀胱内注入療法（以下、膀胱注）の表在性膀胱腫瘍に対する有効性は、Morales の報告¹⁾以来、本邦でも数多く報告されているが²⁻⁵⁾。その投与方法に関してはまだ確立していないのが現状である。そして報告の多くは、予定どおり膀胱注できた症例についての検討である。しかし、現実には膀胱刺激症状のために途中で中断する症例も少なくなく、中断症例での検討は少ない。当科でも1987年以降 BCG を39例に使用したので、BCG を中断した症例も含めて BCG 膀胱回数と再発率の関係、さらにその有効性を retro spec-
tive に検討した。

対象および方法

1984年3月から1992年5月までに、当科で治療を行

った表在性膀胱腫瘍のうち、39例に対して BCG 膀胱内注入療法を施行した。

症例の内訳は、Table 1 に示した。

他剤注入例（Mitomycin C: MMC, adriamycin: ADM）と無治療例はそれぞれ15例と11例で、26例の BCG 非投与群（Table 2）として統計の対象とした。

投与方法は、経尿道的レーザー処置後1~2週間後より、BCG（Tokyo 172株）80 mg を生食 40 ml に懸濁し、膀胱内注入後2時間排尿を我慢させた。そして2週毎に1回、合計12回注入することを原則とした。副作用のために12回注入できなかった症例も、今回の統計対象とした。また、主治医の判断により UFT 400 mg/日の投与が⁶⁾、BCG 投与群では39例中25例に、BCG 非投与群では26例中12例に併用されていた。

再発の有無は、1カ月毎の尿細胞診、3カ月毎の膀

Table 1. Patient characteristics with BCG therapy

	症例数	男	女	年齢	腫瘍数		Grading			Staging		
					単	多	1	2	3	pTis	pTa	pT1
初発例	27	24	3	58.3	22	5	7	19	1	1	17	9
再発例	12	8	4	60.8	9	3	1	11	0	3	6	3
合 計	39	32	7	59.1	31	8	8	30	1	4	23	12

Table 2. Patient characteristics without BCG therapy

	症例数	男	女	年齢	腫瘍数		Grading			Staging		
					単	多	1	2	3	pTis	pTa	pT1
他剤注入例	15	11	4	63.1	13	2	6	9	0	1	10	4
無治療例	11	10	1	70.0	6	5	4	7	0	1	9	1
合 計	26	21	5	66.0	19	7	10	16	0	2	19	5

膀胱鏡検査で確認した。

実測非再発率は Kaplan-Meier 法により算出し、Generalized Wilcoxon test で統計学的検定を行った。また、比較する両群の臨床的、病理学的背景因子の差の検定は、 χ^2 検定を用いた。

結 果

1) 表在性膀胱腫瘍65例での実測非再発率

BCG 投与の有無にかかわらず、合計65例において腫瘍数別、浸達度別、異型度別、UFT 内服の有無で実測非再発率を検討した。なお、各群の背景因子として、腫瘍数、浸達度、異型度、UFT 内服の有無、BCG 投与の有無を検討したが、いずれの検定でも両群の間に有意な偏りを認めなかった。

腫瘍数別の実測非再発率は、単発50例と多発15例において、両群の間に有意差を認めなかった (Fig. 1)。

浸達度別の実測非再発率は、pTis 8例、pTa 40例、pT1 17例において、pTa に再発率が高い傾向を示したが、それぞれの間に有意差を認めなかった (Fig. 2)。

異型度別の実測非再発率は、G1 18例と、G2 以上47例 (うち G3 は1例) において、両群の間に有意差を認めなかった (Fig. 3)。

UFT 内服の有無での実測非再発率は、UFT 内服37例と、非内服28例において、両群の間に有意差を認めなかった (Fig. 4)。

2) BCG 投与群39例での実測非再発率

BCG を投与した39例中、再発性膀胱腫瘍に投与したものは12例で、12例中8例は2年以内の再発だった。再発例12例と、初発例27例において、実測非再発

率はそれぞれ56.2%と92.8%で、初発例の方が有意に高かった (Fig. 5)。しかし、再発例12例中 BCG を

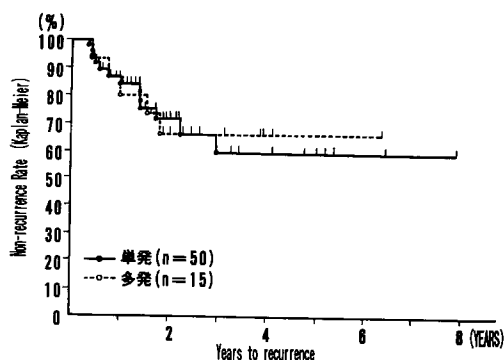


Fig. 1. Non-recurrence rate according to tumor number.

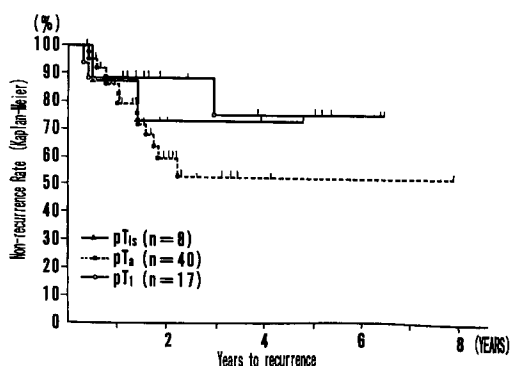


Fig. 2. Non-recurrence rate according to pathological staging.

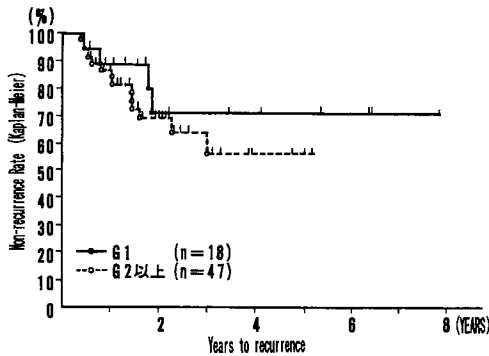


Fig. 3. Non-recurrence rate according to pathological grading

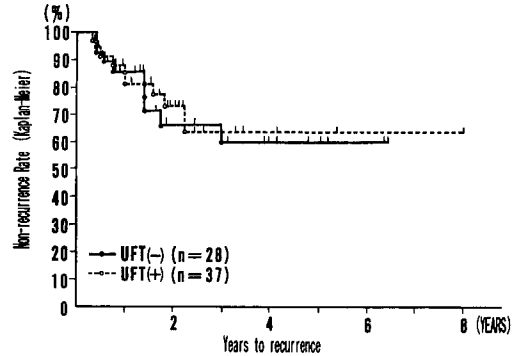


Fig. 4. Non-recurrence rate according to oral UFT

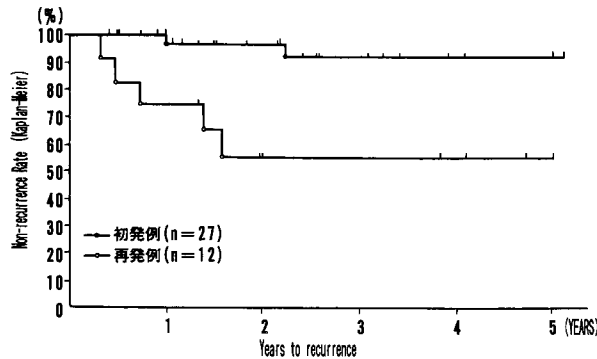


Fig. 5. Non-recurrence rate according to BCG therapy

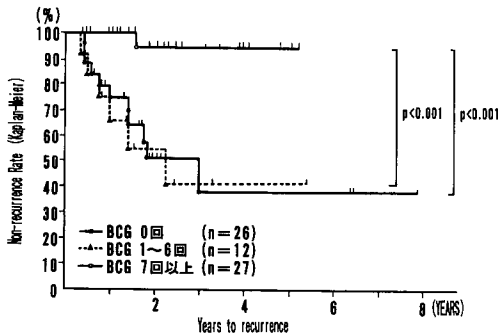


Fig. 6. Non-recurrence rate according to frequency of BCG therapy

2～7回しか注入できなかった5例が再発しており、両群の病理学的背景因子に有意な偏りはないものの、この有意差はBCGの注入回数が要因となっていると思われた。

BCGは膀胱刺激症状や発熱のために、途中で中止する場合がある。われわれの結果でも39例中27例(69.2%)に副作用を認めた。

そこで今回われわれは、BCGの膀胱回数別に実測

非再発率を検討した。なお、それぞれの群の背景因子として、腫瘍数、浸達度、異型度、UFT内服の有無を検定したが、いずれの検定でも両群の間に有意な偏りを認めなかった。

39例中再発したのは、初発例(膀胱3回、6回)2例と、再発例(膀胱2回、2回、3回、4回、7回)5例の合計7例だった。7例すべてが膀胱刺激症状のために中断された症例で、中断後の再発までの期間は、それぞれ26、9、5、8、17、4、15カ月だった。

BCG非使用例26例と、BCGの1～6回膀胱注例12例の非再発率は、それぞれ38.3%と41.0%で有意差を認めなかったが、BCG7回以上の膀胱注例27例の非再発率は、94.0%と両群に比べて有意に($P < 0.001$)高かった(Fig. 6)。

考 察

表在性膀胱腫瘍とその再発は、多くの泌尿器科医を悩ませている。表在性膀胱腫瘍の再発の原因については、不十分な手術による残存腫瘍の増殖や、手術操作による腫瘍細胞の散布、原発巣以外の潜在するCIS

病変や Dysplasia などが考えられている⁶⁾。そして、経尿道的治療後の再発予防として、薬物膀胱内注入療法が従来施行されており、adriamycin, MMC, thio-TEPA, BCG などが使用されている。中でも現在は BCG の有効性を報告するものが多い²⁻⁵⁾。

BCG の膀胱回数は、6 回あるいは 8 回などと、確立された投与方法はないが、今までの報告では予定どおり膀胱できた症例での検討が多い。しかし実際には、膀胱刺激症状などの副作用により、途中で中止する症例も少なくない。そこで今回われわれは膀胱回数の少なかつた症例も含めて、膀胱の有効回数を知る目的で検討した。

今回の検討では、再発腫瘍の病期進展に関する危険因子といわれている腫瘍数、浸達度異型度で、非再発率に有意差が認められなかったが、これは症例数が少なかつたため十分な結論とは考えていない。

BCG を膀胱した 39 例中、再発したのは 7 例で、うち 6 例は 2 年以内の 6～18 カ月の再発だった（1 例は 27 カ月で再発）。また再発 7 例のそれぞれの膀胱回数は、2～4 回が 5 例、6 回が 1 例、7 回が 1 例で、副作用のために膀胱を中断した症例に再発が多かつた。逆に 7 回以上膀胱できた 27 例では、7 回注入の 1 例のみが 19 カ月で再発しただけで 94.0% という非常に高い非再発率だった。これは、他施設と比較して高い非再発率だった。この理由として当科では、表在性膀胱腫瘍に対して TUR-Bt をせず、cold punch biopsy 後、接触式 Nd: YAG レーザーで焼灼しており^{7,8)}、これが関与していると考えられた。ただ、レーザー焼灼のみで、BCG を膀胱しなかつた 26 例の実測非再発率は 38.3% で、他施設で TUR-Bt のみをした症例の 20.4～38.7% という非再発率^{2,9,10)}と比べると、ほとんど差はなく、レーザー焼灼と BCG の相互作用が非再発率を高くしているのではないかと考えられた。

赤座ら⁹⁾は、42 例に 4 週毎の再発予防注入を行い、注入を 12 回できた群と 7 回以下しか注入できなかった群では、非再発率がそれぞれ 82.4% と 80.0% で、統計学的に有意差を認めなかつたと報告している。

しかし今回の結果では、BCG の膀胱も、注入回数が少なければ効果はなく、1～6 回しか膀胱できなかった 12 例は 41.0% の非再発率で、レーザー焼灼のみの症例と比較しても有意差はなく、7 回以上の注入が必要と思われた。

つぎに、再発性膀胱腫瘍に対する効果だが、今回の検討では初発 27 例、再発 12 例の実測非再発率はそれぞれ 92.8% と 56.2% で、再発例に再発率の高い傾向を示した。この両群の病理学的背景因子に有意差は認めな

かつたが、この再発 12 例中、副作用のために BCG を 2～7 回しか注入できなかった 5 例に再発を認めた。再発腫瘍ということが危険因子とも考えられるが、膀胱回数が再発率にかなりの影響を与えていると考えられた。

今回われわれの結果では、再発性膀胱腫瘍で、さらに膀胱回数の少なかつた症例に再発していたが、再発腫瘍でも十分な膀胱回数のえられた（7 回、10 回、10 回、11 回、12 回、12 回、12 回）7 例では再発を認めていない。Sarosdy ら¹¹⁾は、1～10 年の経過観察で有効率は 78% だったが無効例に対して再度注入回数を増やし、89% に有効率が上昇したと報告している。また、今回われわれの結果からも、膀胱を繰り返すほど高い非再発率がえられ、BCG の膀胱療法は非常に有効な再発予防になると考えられた。

なお、われわれは、12 回以上の維持注入は行っておらず、その後の再発をまったく認めていないことから、橘ら¹²⁾の報告のように維持注入は必要ないと考えているが、再発率の高い術後 1～2 年以内に、7 回以上の注入をすることは絶対必要と考えている。そのためには、BCG の副作用である膀胱刺激症状に対して、キシロカインの膀胱¹³⁾など有効な処置法をさらに検討すべきと考えている。

結 語

1. 表在性膀胱腫瘍 39 例に対し、BCG 膀胱内注入療法を施行し、以下の結果をえた。
2. 6 回以下の注入群と非注入群において実測非再発率はそれぞれ 41.0% と 38.3% で、有意差は認めなかつた。
3. 7 回以上の注入群は、94.0% という高い非再発率だった。
4. BCG は、膀胱回数を重ねることで、かなり高い非再発率をえられると考えられた。

稿を終るにあたり、御指導と御助言を賜った、名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室林祐太郎先生に、深甚なる謝意を表します。

なお本論文の要旨は、第 81 回日本泌尿器科学会総会（1993 年 4 月：京都）において発表した。

文 献

- 1) Morales A, Eidinger D and Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 116: 180-183, 1976
- 2) 鈴木 徹, 高崎悦司, 本田幹彦, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する抗癌剤および BCG 膀胱内注入

- による再発予防効果. 日泌尿会誌 **83**: 1689-1695, 1992
- 3) 新家俊明, 平野敦之, 上門康成, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG 膀胱内注入療法. 日泌尿会誌 **81**: 425-432, 1990
- 4) 赤座英之, 亀山周二, 小磯謙吉, ほか: 膀胱移行上皮癌および表在性膀胱癌に対する BCG (Tokyo 172株) 膀胱内注入療法効果の解析. 日泌尿会誌 **80**: 167-174, 1989
- 5) 赤座英之, 亀山周二, 垣添忠生, ほか: 表在性膀胱癌および膀胱上皮内癌に対する BCG 東京172株の膀胱内注入療法の抗腫瘍効果と再発予防効果の検討. 日泌尿会誌 **83**: 183-189, 1992
- 6) Hinman F: The recurrence of bladder tumors. J Urol **83**: 294-300, 1960
- 7) 和志田裕人, 津ヶ谷正行, 平尾憲昭, ほか: 膀胱腫瘍に対する腫瘍内 LASER 照射第1報. 日泌尿会誌 **76**: 1524-1529, 1985
- 8) 和志田裕人, 渡辺秀輝, 野口幸啓, ほか: 膀胱腫瘍に対する接触式 Nd: YAG レーザー治療後の照射部の病理組織学的検討について. 日泌尿会誌 **81**: 380-385, 1990
- 9) 山本 正, 荻原正通, 中藺昌明, ほか: 表在性膀胱腫瘍の再発予防効果に関する BCG 膀胱内注入療法の検討. 日泌尿会誌 **81**: 997-1001, 1990
- 10) 平野敦之: BCG膀胱内注入療法の基礎的ならびに臨床的研究. 日泌尿会誌 **83**: 1052-1061, 1992
- 11) Sarosdy MF and Lamm DL: Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. J Urol **142**: 719-722, 1989
- 12) 橘 政昭, 実川正道, 飯ヶ谷知彦, ほか: 表在性膀胱腫瘍に対する BCG および Adriamycin 膀胱内注入療法の再発予防効果に関する比較的検討. 日泌尿会誌 **80**: 1459-1465, 1989
- 13) Dov P, Ester Z and Amos S: Intravesical lidocaine: Topical anesthesia for bladder mucosal biopsies. J Urol **148**: 795-796, 1992

(Received on October 14, 1993)

(Accepted on March 28, 1994)